Aus dem Institut für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie in Rostock

Beiträge zur Kenntnis des Fettschwundes und der Fettbildung in ihrer Abhängigkeit von Circulationsstörungen

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät

zu Rostock

vorgelegt

von

Friedrich Hagemeister

approb. Arzt

Berlin

Druck von Georg Reimer

1903

Aus dem Institut für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie in Rostock

Beiträge zur Kenntnis des Fettschwundes und der Fettbildung in ihrer Abhängigkeit von Circulationsstörungen

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät

zu Rostock

vorgelegt

von

Friedrich Hagemeister

approb. Arzt

Berlin

Druck von Georg Reimer

1903

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Rostock
Referent: Privatdozent Dr. Ricker

Meinen lieben Eltern

In der im Rostocker Institut enstandenen Untersuchung von C. Hester über Fettspaltung und Fettaufbau[1]) ist vorwiegend auf Grund experimentell gewonnenen Materials der Nachweis versucht worden, daß Fett in der Körperflüssigkeit gespalten und im Protoplasma wieder zusammengesetzt werden kann. Im Hinblick darauf und auf andere dort angeführte Untersuchungen war der Satz aufgestellt worden, daß der abnorme Fettgehalt, insbesondere das Gebiet der „fettigen Degeneration" darauf beruhe, daß Kreislaufsstörungen eine vermehrte Menge von Blutflüssigkeit, Transsudat, mit gespaltenem Fett an das Protoplasma heranführen, das von einem sich stetig erneuernden, langsamen Flüssigkeitsstrom durchtränkt die Fettsynthese in seinem Innern sich vollziehen läßt.

Wenn Fett in der Körperflüssigkeit spaltbar ist, und sich dies auch für in Zellen befindliches nachweisen läßt, wenn auf der anderen Seite Fett im Protoplasma entsteht, sofern ihm Fettkomponenten zugeführt werden, so liegt es nahe, Auftreten und Verschwinden von Fett mit dem Verhalten des Kreislaufs in Zusammenhang zu bringen, von dem die Bewegung der Körpersäfte in erster Linie abhängig ist.

Die folgenden Mitteilungen behandeln Fettschwund und Fettbildung in ihrer Abhängigkeit von Circulationsänderungen. An Material aus dem Gebiet der pathologischen Anatomie gewonnen, verlangen sie eigentlich eine vorherige Erörterung der

[1]) Virchows Archiv, Bd. 164, 1901.

normalen Beziehungen zwischen Circulation und Fettstoffwechsel. Es ist hier nicht der Ort, zu untersuchen, inwieweit sich die Kenntnisse über den normalen Stoffwechsel unserem Prinzip unterordnen lassen; die abnormen Verhältnisse versprechen vielleicht auch hier Aufklärung, weil die Schwankungen in der Circulation und im Fettgehalt, gemessen an physiologischen, verstärkt und beschleunigt vor sich gehen und deshalb zu Änderungen führen, die auf ihren verschiedenen sich rasch folgenden Stadien auch mikroskopisch untersucht werden können.

Unsere Auswahl mußte Objekte betreffen, über deren Kreislaufsverhältnisse im lebenden Körper teils allgemein anerkannte Kenntnisse vorliegen, teils neue Anschauungen aufgestellt werden konnten, entweder hier zum ersten Mal, oder an anderen namhaft gemachten Orten.

Inbezug auf die angewandte Technik sei hier vorausgeschickt, daß wir zum Nachweis des Fettes Osmiumsäure verwandt haben; Sudan und die anderen neuen Fettfärbemittel haben den Nachteil, daß sie nicht mit dem Paraffinverfahren vereinbar sind, dessen Vorzüge gegenüber Gefrierschnitten gerade hier, wo es sich um Lokalisation auch feinster Tröpfchen, namentlich auch um die Frage, ob solche frei oder in Zellen liegen, gehandelt hat, nicht erst gerühmt zu werden brauchen. Ob die Osmiumsäure oder jene anderen Reagentien mehr Fett zum Nachweis bringen, halten wir für fraglich, aber auch für gleichgiltig.

Wir haben für Fett nur angesehen, was sich mit Osmium tiefschwarz gefärbt hat; auch heute, nach Monaten, sind die geschwärzten Tröpfchen der in Chloroformbalsam eingebetteten Präparate, auch die feinsten, noch so schwarz wie am ersten Tage[1]).

Die Behandlung war kurz folgendermaßen:

1. Formollösung (10 pCt.), 2—3 Tage;
2. Auswässern;
3. Altmannsche Lösung oder eine Mischung zu gleichen Teilen von 1 pCt. Osmiumsäurelösung und Müllerscher Flüssigkeit: 4 Tage.

[1]) Mit Osmiumsäure sich nur leicht grau färbende Kügelchen, die wir nach Kaiserling und Orgler als „Myelin", nicht aber als Fett anzusehen haben, haben wir im Laufe unserer Untersuchungen in vereinzelten Objekten angetroffen, namentlich an den Orten, die die beiden Autoren schon genannt haben. Vergl.: Kaiserling und Orgler, Über das Auftreten von Myelin in Zellen und seine Beziehung zur Fettmetamorphose. Virchows Archiv, 167. Bd., 1902.

4. Auswaschen; Alkohol 95 pCt., zweimal zu wechseln; Alkohol absolutus.

5. Chloroformparaffin ($\frac{1}{3}$ Volum Chloroform, $\frac{2}{3}$ Volumina Paraffin), im Ofen 2 Stunden.

6. Reines Paraffin, 4—5 Stunden.

Schwache Färbung mit Hämalaun, nachfärben mit van Giesonscher Lösung. Aufhellen in Nelkenöl oder Chloroform. Chloroformbalsam.

Es wurden regelmäßig von denselben Stellen des Objektes auch Formolpräparate angefertigt und nach Färbung mit Hämalaun und nach van Gieson untersucht.

Als unser Material vom Menschen, soweit es systematisch, d. h. in einer Anzahl von Schnitten aus allen wichtigen Stellen des betreffenden Präparates, untersucht worden ist, nennen wir folgende Objekte und fügen in eingeklammerten Ziffern ihre Anzahl hinzu:

1. Granulationsgewebe und Abscesse (13),
2. Tuberkulose der Haut, Lymphdrüsen, Knochen (8),
3. hepatisiertes Lungengewebe (6),
4. Niereninfarkte (4 Fälle mit multiplen Infarkten),
5. Fibrome und fibroepitheliale Geschwülste (12),
6. Sarkome (18),
7. Karzinome (38, darunter 14 Mamma- und 10 Plattenepithelkarzinome.

Die Anzahl der Tierversuche hat 15 betragen.

Wir besprechen zunächst die reine Hyperplasie und sehen von den Fällen ab, wo durch Nekrose, vorherige Anwesenheit von Fett oder durch Fett in der Nähe Komplikationen geschaffen sind, wie sie später erörtert werden sollen.

Es wurde an der Körperoberfläche gelegenes Granulationsgewebe nach Traumen, Phlegmonen, sowie solches, das Abscesshöhlen auskleidet, untersucht und stets fettfrei gefunden.

Granulationsgewebe, im wörtlichen Sinne, ist durch die rote Farbe der Wärzchen ausgezeichnet. Die mikroskopische Untersuchung zeigt den großen Kapillarreichtum, ihre starke Füllung, die lockere, auf Durchtränkung mit Transsudat in raschem Strome zurückzuführende Lage der zahlreichen Zellen, die in lebhafter Hyperplasie begriffen sind und keine Zerfallsveränderungen aufweisen.

An der Basis der Wärzchen ist das Bindegewebe ebenfalls und in der gleichen Weise hyperämisch und hyperplastisch und kann sich als solches weit in die Tiefe erstrecken.

Auch an derartigem hyperplastischen Bindegewebe des Corium, der Muskulatur und anderer Orte, fehlt Fett vollständig und regelmäßig; auch Protoplasma, das von ihm eingeschlossen ist, z. B. der Muskelfasern, ist fettfrei. Es ist dabei gleichgültig, durch welchen Reiz auf das Gefäßnervensystem die Hyperämie und Hyperplasie hervorgerufen wird. Mag es sich um den chemischen Reiz der Eiterkokken, des Aktinomyces-, oder Tuberkelpilzes handeln, stets ist das hyperämisch-hyperplastische Bindegewebe fettfrei, sofern nur Zerfallsveränderungen fehlen.

Dasselbe haben wir für das hyperplastische Bindegewebe in Geschwülsten festgestellt, also für das Fibrom, Fibrosarkom, Sarkom, ferner für den bindegewebigen Teil des Papilloms, Polypen, Fibroadenoms und Karzinoms. Auch hier handelt es sich um eine bald mehr zellige, bald mehr faserige Hyperplasie, deren Entstehung eine Hyperämie voraussetzt, deren Erhaltung und Fortschritt nur von einer gegen die Norm gesteigerten Durchströmung bewirkt werden kann.

Wir dürfen also dahin zusammenfassen:

Wo vorher kein Fett war, da führt verstärkte Blutdurchströmung des Bindegewebes mit rasch bewegtem Transsudat und Hyperplasie ebenfalls nicht zu Fettgehalt des Protoplasmas.

Es fragt sich, ob dieser Satz auch für gleichzeitig stattfindende Hyperplasie des Epithels seine Gültigkeit behält.

In Fibroadenomen und Papillomen ist, wie das Bindegewebe, so auch das Epithel regelmäßig fettfrei; desgleichen das Epithel der Schleimhautpolypen, — alles aber nur unter der Voraussetzung, daß kein Zellzerfall, also auch nicht Verhornung oder Desquamation von Zellen stattgefunden hatte.

Vom Papillom zum papillären Karzinom, von Schleimhautpolypen zu Drüsenkarzinom, von Adenom der Mamma zum Adenokarzinom führen alle Übergänge, und die Unmöglichkeit, eine auch nur einigermaßen scharfe Grenze zu ziehen, ist der beste Beweis für den einheitlichen, lediglich quantitative Differenzen aufweisenden Charakter dieser Wachstumsvorgänge. So haben wir denn auch auf der Karzinomstufe dieser verschiedenen

Hyperplasiearten, desgleichen auch in Karzinomen, wo diese Vorstufen nicht oder nicht mehr zu erkennen waren, das Fett ausnahmslos vermißt, sofern das Wachstum nicht in früherem Fettgewebe erfolgt und Zerfall ausgeblieben war.

Geschwülste ohne Zerfall, wie wir sie bisher allein berücksichtigt haben, sind fast immer klein und meistens noch jung. Jeder größere, ältere Tumor, der mitten aus seinem Wachstum heraus zur Untersuchung gelangt, hat eine in ihrem Umfang außerordentlich schwankende peripherische Zone noch ohne Zerfall. Dasselbe gilt für die geringeren Grade von Hyperplasie, die nicht die Geschwulststufe erreichen. Mag nun der Fettgehalt an anderen Orten eines hyperplastischen Gewebes noch so stark sein, jene in langsamem oder lebhaftem Wachstum begriffene Zone ist stets frei von Fett. Da wir in ihr dieselben Circulationsverhältnisse anzunehmen haben, wie im ganzen Gebiet einer noch jungen, zerfallsfreien Geschwulst oder sonstigen Hyperplasie, so wird also unser Satz mit dieser regelmäßigen Beobachtung an sehr zahlreichen Objekten der verschiedensten Art nur bestätigt.

Wir hatten bisher an sich fettfreie Organe berücksichtigt, von denen ein Bezirk in Geschwulsthyperplasie eingetreten war. Wenn wir hierbei gesehen hatten, daß sie fettfrei blieben, lehren uns einige Beobchtungon übereinstimmend, daß dieselben Organe im Falle eines vorher vorhanden gewesenen und an der Umgebung des Tumors zu erkennenden Fettgehaltes beim Übergang in Geschwulstwachstum den Fettgehalt verlieren.

Wir führen folgende Beispiele an:

1. In der Mamma einer 42jährigen Frau enthalten sämtliche Epithelzellen der unveränderten Lobuli spärliche feine Fetttröpfchen. In den von Zerfall verschont gebliebenen Teilen des über walnußgroßen Krebsknotens ist das hyperplastische Epithel frei von Fett.

2. In der Mamma einer im 7. Monat schwangeren Frau besteht Graviditätshyperplasie mit starkem, allgemeinem Fettgehalt des Epithels. Ein großer Teil der Lobuli ist in ein Adenokarzinom umgewandelt, die ehemaligen Mammalobuli entsprechen den nunmehrigen Geschwulstläppchen, die durch völlig unverändertes Mammabindegewebe getrennt sind; sie sind völlig fettfrei. An der Grenze der sicher als solche zu bezeichnenden Karzinomläppchen fallen hyperplastische Mammalobuli auf mit etwas größeren, zahlreicheren epithelialen Zellen, als an den übrigen tumorfreien Orten,

sie sind fettärmer als die anderen und als in Umwandlung zu Karzinom begriffen anzusehen.

3. In dem lappigen Fibroadenom einer 28jährigen Frau ist kein Fett, während das Nachbarmammagewebe in seinem epithelialen Teil sehr fettreich ist.

4. Exstirpierte Hälfte eines Magens in der Länge von 18 cm; talergroßes Karzinomulcus; das Karzinom erstreckt sich in der Submucosa weiter kardiawärts, von Schleimhaut mit hyperplastischem Stroma und atrophischen Drüsen überzogen; pyloruswärts kein Karzinom, dagegen die Schleimhaut einfach hyperplastisch, und zwar vor allem ihr drüsiger Teil. Namentlich in diesem hyperplastischen Teil enthalten die Drüsenepithelien sehr reichlich Fett. Das Karzinom ist dagegen fettfrei.

5. Primäres Karzinom einer Fettleber, kindskopfgroßer Knoten, zahlreiche kleine, vermutlich sekundäre Knoten im ganzen Organ. Die Leberzellen sind überall fetthaltig, dagegen sind die Karzinomzellen, soweit kein Zerfall aufgetreten war, fettfrei.

Wir können hier nicht die Ursachen des Fettgehaltes der in unseren fünf Fällen angeführten Organe erörtern; unzweifelhaft stammt auch hier das Fett aus dem Blut, und unserer Ansicht nach bedürfte es vor allem genauerer Kenntnisse über die Circulationsverhältnisse eines jeden dieser fetthaltigen Organe, genauer gesprochen über die Ursache und den Charakter der Hyperämie im einzelnen Falle. Hier genügt es, festzustellen, daß diejenige verstärkte und anders geartete Durchströmung, die Tumorwachstum entstehen läßt und unterhält, mit Fettschwund in den Epithelzellen verbunden ist, sofern in diesen vorher Fett aus irgend welchen Gründen vorhanden war.

Im großen läßt sich die gleiche Abhängigkeit des Fettgehaltes von der Circulation beobachten am Fettgewebe; wir werden an diesem den im vorhergehenden festgestellten Satz bestätigt finden und einen zweiten hinzuzufügen haben.

Haut und Unterhautfettgewebe einer an Septikämie verstorbenen 40jährigen Frau waren noch in der Leiche stark gerötet und geschwollen. Mikroskopisch besteht stärkste Hyperämie und Ödem des Fettgewebes; sehr vereinzelte mehrkernige Zellen im Bindegewebe zwischen den Fettläppchen. Die Fettzellen sind durch das Ödem auseinandergedrängt. In den meisten hat die Fettmenge mehr oder weniger stark abgenommen, wie sich durch Vergleich mit Fettgewebe aus nicht hyperämisch-ödematösem Gebiet feststellen läßt; in fast allen ist statt eines Fetttropfens ein größerer neben vielen kleineren vorwiegend am Rande gelegenen, selten sind lauter kleine Tropfen zu sehen.

Wir haben hier eine reines Beispiel vor uns, wo bei dem erysipelatösen Prozeß in den Fettläppchen arterielle Hyperämie mit Ödem bestanden und zur Fettabnahme geführt hat, und zwar unter Zerlegung der Fettzelltropfen in ungleichmäßig große.

Betrachten wir ein Beispiel, wo das Bindegewebe zwischen und zum Teil auch schon in Fettgewebsläppchen hyperplastisch ist, ein tiefes Ulcus am Unterschenkel.

Entsprechend dem früher Besprochenen ist das zell- und kapillarreiche Bindegewebe, das an Stelle des Corium seitlich vom Ulcus liegt, fettfrei. Im Grunde des Ulcus nimmt, je mehr man in die Tiefe geht, die Hyperplasie des Bindegewebes ab und in gleichem Schritt die Menge des noch vorhandenen Fettes im Fettgewebe zu. Bis an die Oberfläche heran sind die ehemaligen, nur stark verkleinerten Fettgewebsläppchen in gleichen, vermehrten Abständen anzutreffen, mit denselben Veränderungen an den Fetttropfen, die wir im vorigen Falle beschrieben haben, eine sehr viel größere Anzahl von Fetttropfen ist aber einfach verkleinert, ohne zerlegt zu sein. Die Hyperämie ist sehr beträchtlich, die verkleinerten Fettzellen mit ihren zerlegten Tropfen sind durch die zahlreichen, stark gefüllten Kapillaren getrennt.

Wir hatten also wiederum Hyperämie, verstärkte Durchströmung des Fettgewebes und beobachten demgemäß Fettschwund. Grad und Art dieser Hyperämie im Fall eines Erysipels oder einer beginnenden Phlegmone und eines chronischen Ulcus sind natürlich verschieden, aber dies hat offenbar nur Einfluß auf die Schnelligkeit des Fettschwundes und auf seine Form, und zwar insofern, als beim langsamen Fettschwund mehr einheitliche, verkleinerte, beim schnellen mehr zerlegte Fetttropfen beobachtet werden.

Bei einem so bedeutenden Fettschwund wird die aus dem hyperämischen Gebiet strömende Lymphe, vorausgesetzt daß jener ganz oder wenigstens zu einem beträchtlichen Teil durch Spaltung, nicht Oxydation erfolgt, sehr reich an Fettkomponenten sein. Da das Protoplasma die Fähigkeit der Fettsynthese besitzt, so dürfen wir so einen Befund erklären, den wir bei derartigen Gelegenheiten selten vermißt haben: nämlich das Auftreten von zahlreichen, gleichmäßig großen, feinsten Fetttröpfchen in einer Anzahl der vermehrten Zellen im Innern der Fettgewebsläppchen, in den Septen zwischen ihnen und im Bindegewebe der weiteren Umgebung, und zwar so, daß sich eine

Entstehung derartiger Zellen aus Fettzellen, woran man ja denken könnte, ausschließen läßt. Da bei dem ganzen Prozeß des Fettschwundes freies Fett überhaupt nicht auftritt, so muß das Fett in gelöstem Zustand die Fettzelle verlassen und in gelöstem Zustand in benachbarte unveränderte oder in die neugebildeten Zellen eingetreten sein; hier wird es in einer besonderen Form, wie angegeben, aufgebaut.[1]) Es ist dabei ganz gleichgültig, ob die Zellen fix sind oder als mobil anzunehmen; sind doch z. B. im zweiten Fall im Corium über dem Ort des Fettschwundes die in ihren regelrechten Abständen den Fasern anliegenden Zellen in der angegebenen Form fetthaltig, sieht man das gleiche doch oft ganz ebenso an den langen, fixen nicht vermehrten Zellen einer Fascie.[1])

Nicht anders verhalten sich die Geschwülste bei ihrem Wachstum im Fettgewebe, auch hier findet auf Grund derselben vermehrten Durchströmung, deren Produkt die Tumorhyperplasie ist, ein Schwund des Fettes in den Fettzellen statt, zu dem sich in sehr geringem Umfang Fettsynthese gesellen kann.

Ein sehr geeigneter Ort der Untersuchung ist das Karzinom der Mamma, zumal der fettgewebsreichen. Wir entnehmen einem unserer Protokolle folgenden Satz:

Gegen die Grenze nach dem Fettgewebe hin sind zwischen die Karzinomzellen Fettzellen eingeschlossen, die sich vom unveränderten Fettgewebe durch die geringere Größe der Fetttropfen unterscheiden. Wo solche Fettzellen vereinzelt liegen, und die Karzinomzellen überwiegen, enthalten diese kein Fett; wo umgekehrt die Fettzellen mit ihren verkleinerten Tropfen überwiegen und wenige Karzinomzellen einschließen, weisen diese zahlreiche feinste, gleichmäßig große Fetttröpfchen auf, ohne daß sonst irgend etwas Abnormes an ihnen zu bemerken wäre.

Dieses Beispiel ist als typisch anzusehen und gilt für jeden Fall, wo wir die Zellen einer zellreichen Geschwulst beliebiger Art zwischen den Fettzellen antreffen. Es handelt sich also um Fettschwund an dem Ort des stärksten Wachstums des Tumors,

[1]) Es sind das die Fetttröpfchen, denen von verschiedenen Autoren, neuerdings besonders von Arnold, eine Beziehung zu Zellgranula zugeschrieben wird.

[1]) Es entsteht dann dasselbe Bild, wie es Hester im Experiment erzielt und in der Figur 1 seiner Arbeit dargestellt hat.

und wir haben also auch hier den Zusammenhang zwischen der zur Tumorhyperplasie führenden Hyperämie und dem Fettschwund vor uns. Es ist nur noch hinzuzufügen, daß etwas seltener, genau wie beim Fettschwund bei den früher besprochenen Gelegenheiten, der Fetttropfen nicht nur verkleinert, sondern auch in wenige, verschieden große, im ganzen grobe Tropfen zerlegt angetroffen wird. Der Vergleich zwischen Fibrom und Sarkom hat uns mehrfach gelehrt, daß bei jenem lediglich verkleinerte, bei diesem dazu noch zerlegte Fetttropfen in den Fettzellen vorkommen, wieder ein Hinweis darauf, daß die letztgenannte Form des Fettschwundes die raschere ist.

Außer der Abnahme des Fettes in den Fettzellen hatten wir das Auftreten von Fett in vielen feinsten Tröpfchen in den Karzinomzellen festgestellt und haben dasselbe in der gleichen Form auch bei Sarkomzellen beobachtet. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß ein Zusammenhang zwischen der Abnahme des Fettes in den Fettzellen und dem Auftreten von Fett in den Geschwulstzellen besteht.

Er wird besonders augenfällig, wenn um eine Fettgewebszelle mit großem, doch schon verkleinerten Fetttropfen dicht gedrängte, in engster Berührung unter sich und mit der Fettzelle stehende Karzinomzellen liegen, deren Fettgehalt konzentrisch mit der größeren Entfernung abnimmt; auf mehr als höchstens 4—5 Reihen von Karzinomzellen erstreckt sich dabei der Fettgehalt nicht. Oder wenn umgekehrt mehrere Fettzellen wenige Karzinomzellen aufs engste umschließen.[1])

Die besonders große Menge der Fettkomponenten überwiegt hier vorübergehend den Einfluß der Circulation.

Auch bei dieser Gelegenheit bemerken wir, daß, wenn es sich um ein im Fettgewebe wachsendes Karzinom oder Sarkom mit zellreichem Stroma handelt, von dessen Zellen ebenfalls eine geringe Anzahl mit denselben feinsten, gleichmäßig großen Tröpfchen angefüllt sein können, wie die Karzinomzellen bei Berührung und die wenigen Zellen des früher besprochenen einfach hyperplastischen Bindegewebes. Es ist das dann ebenfalls

[1]) Vergl. dazu die Abbildung 3 bei Hester, der Muskelfasern, die sich nahe künstlich eingeführten Fetttropfen ganz ebenso verhalten, wie hier die Geschwulstzellen nahe Fettzellen.

als Synthese aufzufassen, zu der das aus den Fettzellen schwindende Fett das Material liefert.

Von bindegewebigen Geschwülsten möchten wir hier noch zwei Beispiele anführen, ein Myxom und ein Myxosarkom, Geschwülste, die bekanntlich sehr häufig eine Beziehung zum Fettgewebe haben.

Der erste Tumor stammt vom Halse eines 4½jährigen Mädchens und saß, über hühnereigroß, in der Nähe des Schildknorpels. Außen hatte er die lappige Konfiguration eines Lipoms, doch schimmerte der Inhalt nicht gelb wie Fettgewebe, sondern glasig, gallertig durch. Auch im Innern ist der Tumor deutlich in Lappen zerlegt und besteht aus einem rötlichen, schleimigen Gewebe, doch ist namentlich nahe der Kapsel auch reichlich Fettgewebe vorhanden. Mikroskopisch sind noch mehr Fettzellen im Innern nachzuweisen, sie bilden lockere Häufchen, vergleichbar Fettgewebsläppchen, oder sind ganz isoliert. In je weiterem Abstand die Fettzellen von den reichlichen unveränderten nahe der Kapsel liegen, deren Fetttropfen so groß sind, wie die der Fettzellen außerhalb der Geschwulst, um so kleiner werden die Tropfen, meist ohne zerlegt zu sein, doch auch mit mehreren ungleichmäßig großen, groben Tropfen. Schließlich gibt es viele Zellen, die noch weniger Fett enthalten und der Gestalt von Myxomzellen angenähert sind. Alle ganz reinen Myxomteile sind völlig fettfrei.

Wir sind der Ansicht, daß es sich hier wohl um die Umwandlung eines Lipoms in ein Myxom gehandelt hat. Eine solche geht mit Beschleunigung der Blutdurchströmung und stärkerem Wachstum einher, dies führt auch hier zum Fettschwund. Freilich läßt sich auch eine andere Auffassung nicht widerlegen, nämlich daß es sich von vornherein um einen Mischtumor, ein Lipomyxom gehandelt habe. Auch dann dürfen wir sagen, daß die langsamer wachsenden Teile die Fettzellen gewesen sind, und daß in den schneller wachsenden das Fett entweder in geringer Menge oder gar nicht abgelagert ist. — Umgekehrt wie das Fett verhält sich das Mucin, ein normaler Bestandteil des Bindegewebes, dessen starke Vermehrung dem größten Teil der Geschwulst den Myxomcharakter gibt.

Ein anderer Tumor ist einer 31jährigen Frau aus der linken Leistenbeuge exstirpiert worden. 4 Jahre vorher war an derselben Stelle ein Lipom entfernt worden, das nicht zur mikroskopischen Untersuchung eingesandt wurde, weil der Lipomcharakter unzweifelhaft schien. Die jetzt entfernte Geschwulst ist ein mannsfaustgroßes Paket sehr selbständiger, walnuß- bis kleinapfelgroßer Knoten, die auf dem Durchschnitt alle Zwischen-

stufen zwischen dem Aussehen des reinen Lipoms, Myxoms, Myxosarkoms und Sarkoms durchlaufen. Dabei steigt der Blutgehalt stark an, so daß sich die Farbe der Knollen zwischen den Extremen Gelb und Rotgrau bewegt. Ein Knoten fällt besonders auf: er besteht aus auf dem Durchschnitt bis linsengroßen Läppchen, deren Centrum graurot, deren Peripherie fettgelb aussieht. Während für die anderen Teile ungefähr das gilt, was wir bei unserem vorigen Beispiel angeführt haben, müssen wir etwas genauer auf die letzten, so eigentümlich gezeichneten Bezirke eingehen.

Die Läppchen sind getrennt durch Septen aus fettfreiem Myxomgewebe, die genau der Anordnung von Fettgewebssepten entsprechen und wie diese auch die größeren Gefäße enthalten. Auch das Centrum der Läppchen besteht aus Myxomgewebe, doch enthalten dessen Zellen zum Teil Fett in ungleichmäßig großen Tropfen. Die Peripherie der Läppchen enthält unveränderte Fettzellen genau wie in einem Lipom, aber auch solche mit mehrfachen groben und vielen feinen Tropfen. Die reinen Myxom- und Sarkomteile sind ganz fettfrei.

Auch für diese Geschwulst gelten die beiden, eben kurz angeführten Auffassungsmöglichkeiten, doch dürfte die Annahme einer Umwandlung des Lipoms in Myxom und Sarkom den Vorzug verdienen, von der wir auch hier den Fettschwund abhängig machen. Diese geht dann vom Centrum der Läppchen aus vor sich, von dem Ort, wo sich die Hauptarterie des Läppchens in viele kleinste Ästchen zerlegt.

Auch bei diesen beiden Tumoren haben wir die zahlreichen gleichmäßig großen feinsten Tröpfchen des durch Synthese frisch entstandenen Fettes in wenigen Zellen, die wir als fixe ansehen dürfen, ebensowenig vermißt, wie in den anderen Beispielen, wo Fett aus Fettzellen schwindet und die besonders reichlichen Zersetzungsprodukte andere Zellen umspülen und durchtränken.

Gelten somit für alle Tumoren die gleichen Regeln in ihrem Verhalten zum Fettgewebe, so ist weiter zu bemerken, daß auch andere „Fettzellen“, nämlich stark fetthaltige Leberzellen mit großen Tropfen, beim Wachstum eines Tumors den gleichen Fettverlust erfahren. Wir haben hier ein besonders klares Beispiel von sekundären Karzinomknoten in einer Fettleber starken Grades vor Augen:

Die Karzinomzellen sind fettfrei, die in Reihen in die peripherischen Teile der Geschwülste eingeschlossenen Leberzellen und die an die Peripherie anstoßenden enthalten statt des sehr großen Tropfens der übrigen Leberzellen unzweifelhaft verringertes Fett in ungleichmäßig großen, mehrfachen Tropfen, auch ohne daß die Leberzellen verkleinert wären.

Die Leberzellen verlieren also ihr Fett, unserer Auffassung nach ebenfalls infolge der gesteigerten, das Wachstum herbeiführenden Circulation.

Aus den beschriebenen und vielen anderen Beobachtungen über den Fettschwund und Fettaufbau beim Geschwulstwachstum ergibt sich noch folgendes:

Die Fettsynthese findet in einem, wie wir betont haben, sehr geringen Umfang statt, der gegen die Menge des vorhanden gewesenen Fettes fast verschwindet. Immerhin ist sie doch zuweilen stark genug, um einen Gegensatz z. B. zwischen einem in einer fettgewebsreichen und einer fettgewebsarmen Mamma gewachsenen Karzinom hervorzubringen, oder in einem Sarkom die Stellen auszuzeichnen, die ehemaligem Fettgewebe entsprechen, vor denen, wo es etwa im Corium gewachsen ist.

Von diesem Bruchteil abgesehen, verläßt das Fett unmerklich die Fettzelle und wird in gelöstem Zustande davongeführt oder es wird oxydirt.

Über den Fettschwund ist noch folgendes hervorzuheben: Da hyperplastisches Bindegewebe sehr vielen Karzinomen voraneilt ins Fettgewebe hinein, da das gleiche für die Ausbreitung der meisten namentlich der größeren Abscesse gilt, so treffen Tumorzellen und Absceß kein oder doch sehr wenig Fett mehr an: es ist ja schon vorher im hyperämisch-hyperplastischen Bindegewebe, wie angegeben, verschwunden. So erklärt sich der erstaunlich geringe Fettgehalt von Karzinomen und Abscessen im Fettgewebe.

Weiter ist im Gesagten eingeschlossen, daß die Karzinom- oder Sarkomzellen das Fettgewebe nicht „zerstören“, wie nicht selten angegeben wird. Auch „lösen die Eiterzellen das Fettgewebe nicht auf“ noch „schmelzen sie es ein“, ebensowenig werden sie durch „Chemotaxis“ angelockt oder betätigen sich als „Phagocyten“, — das Fett im Falle des Abscesses, des Karzinoms und Sarkoms wird infolge der gesteigerten Circulation aufgelöst und zwar durch das Transsudat, wie später noch weiter begründet werden soll.

Wir haben bisher festgestellt, daß Hyperämie mit Hyperplasie zu Fettschwund führt, und daß unversehrtes, hyper-

plastisches Gewebe fettfrei ist. Diesem Satz stellen wir einen anderen gegenüber:

Wo Zerfall vorliegt, da findet sich regelmäßig Fett.

Wir werden im folgenden nachzuweisen versuchen, daß auch hierbei das Fett aus dem Blut stammt und an Ort und Stelle durch Synthese gebildet wird.

Das einfachste Beispiel eines Gebietes mit aufgehobener Circulation angrenzend an eine Zone gesteigerter mit Transsudation bietet der weiße Niereninfarkt auf einer frühen Stufe.[1]) Wir haben deren eine ganze Reihe von verschiedener Größe untersucht und haben zu unterscheiden:

1. Hyperämische Randzone der an den Infarct anstoßenden Nierenteile, zunächst noch ohne, dann mit faseriger Hyperplasie des Bindegewebes, das anfangs unversehrte, später verschmälerte Kanälchen einschließt.

Diese Zone mit beschleunigter Circulation ist fettfrei, wie aus den früheren Auseinandersetzungen verständlich wird.

2. Am Infarct selbst

a) eine äußerste, zuerst ebenfalls noch hyperämische, häufig hämorrhagische Zone, in der sich Stromverlangsamung und infolgedessen Ansammlung von Leukocyten ausbildet, die roten Blutkörperchen lösen sich sehr bald auf;

b) weiter nach innen sind ausschließlich weiße Blutkörperchen vorhanden als Ausfüllung von Kapillaren; sie werden von einem aus dem hyperämischen Nachbargebiet eindringenden Transsudatstrom in einer bestimmten Entfernung von der Peripherie zusammengedrängt. Sehr rasch zerfallen und verschwin-

[1]) Genauere Angaben nach Experimenten an Kaninchen über die hier skizzierte Auffassung des weißen Infarcts und seines Fettgehalts zu verschiedenen Zeiten siehe bei Langemak, Untersuchungen über den anämischen Niereninfarct als Folge von Schnittwunden, Bibliotheca medica C., 15, 1902. Einer kurz vor dieser Abhandlung erschienenen vorläufigen Mitteilung hat Fischler soeben, nach Abschluß unserer eigenen Arbeit, seine ausführliche Darstellung folgen lassen. (Virchows Archiv, 170. Bd, 1903.) Wir stimmen mit ihm darin überein, daß wir die Herkunft des Fettes im Niereninfarct außen, nicht in ihm suchen. Wenn er aber die Ursache der Verfettung in der lebenden Zelle, einer Steigerung des inneren Zellumsatzes, sucht, so können wir ihm nicht folgen, wie sich später ergeben wird.

den diese Leukocyten: a und b. sind dann nicht mehr von einander und von dem Infarctcentrum geschieden. Solange diese beiden Zonen getrennt bestehen, enthalten die ihr angehörenden früh kernlosen Kanälchen wenig, die Leukocyten in den Kapillaren außerordentlich viel Fett in zahlreichen feinen Tröpfchen; wegen der großen Menge von Leukocyten ist die Zone der „Leukocytenthrombose", wie wir sie mit Langemak nennen können, die fettreichste.

An diese schließt sich an das Infarctcentrum; es ist fettfrei, sofern der Infarct in einer fettfreien Niere entstanden ist.

Aus dieser Lokalisation des Fettes ist zunächst zu entnehmen, daß es von außen kommt, und nicht an Ort und Stelle entsteht, sonst müßte es ja auch im Infarctcentrum vorhanden sein. Seine Quelle kann also nur in dem aus der hyperämischen Umgebung eindringenden Transsudat zu suchen sein. Wo nach innen zu die in der Nieren-Randzone des Infarcts beschleunigte Circulation erlahmt und schließlich aufhört, das Transsudat aber von der Seite noch eindringt, da kommt es zur Fettsynthese. Wir können also sagen, von den Bestandteilen des eindringenden Transsudates werden, wie beim Kaninchen außerdem noch die Kalksalze, so beim Menschen die Fettkomponenten gleichsam abfiltriert und durch Synthese im Protoplasma zurückgehalten.

Wir hatten einmal Gelegenheit, einen weißen Niereninfarct in einer Stauungs-Fettniere, deren Fettgehalt auf chronisches Oedem bei Herzfehler zurückzuführen war, zu untersuchen. Es fand sich dabei natürlich Fett auch im Centrum; das an der soeben angegebenen Stelle bei jedem weißen Niereninfarct zu findende war im Vergleich zu einem gleichgroßen Infarct in einer fettfreien Niere so bedeutend vermehrt, daß schätzungsweise die doppelte Menge von Fett neugebildet worden war. Der erhöhte kapilläre Druck mit dem vermehrten Transsudat erklärt diese Eigentümlichkeit vollkommen.

Sehen wir nun zu, ob sich die am weißen Niereninfarct gewonnenen Regeln auch bei anderen Gelegenheiten bestätigen. Wir wählen dazu zunächst das Geschwür.

Die meisten, um nicht zu sagen alle Ulcera entstehen durch Zerfall von hyperplastischem Gewebe, das zerfallene wird teil-

weise abgestoßen, und eine dünnere oder dickere Schicht davon bedeckt den Geschwürsgrund.

In dieser Schicht fehlen nie mehr oder weniger zahlreiche feinste, selten gröbere Fetttröpfchen; untersucht man die unmittelbar an das Zerfallene anstoßende, stets sehr schmale Grenzschicht des noch nahezu unversehrten oder erst leicht regressiv veränderten Gewebes, so enthalten dessen Zellen regelmäßig viele feinste Fetttröpfchen; bei einem zellreichen Grunde sind es gewöhnlich nur 2—3 Reihen von Zellen.

Es ist dabei belanglos, welcher Natur das Geschwür ist, einfache, tuberkulöse, Typhus-Ulcera, Geschwüre aus zerfallenden Tumoren beliebiger Art und beliebigen Ortes stimmen in diesem Punkte völlig überein. Zum Verständnis dieses so verschiedenen Ulcera gemeinsamen Fettgehaltes knüpfen wir an früher besprochenes an.

Unter der fetthaltigen Zone ist hyperplastisches Gewebe, das, soweit nicht etwa in ihm ebenfalls Zerfallsbezirke eingeschlossen sind, frei von Fett gefunden wird; hier besteht, wie wir gesehen haben, vermehrte Blutdurchströmung, ein mit Fettbildung unverträglicher Zustand. Zerfall ist abhängig von Aufhören, sich vorbereitender Zerfall von Nachlassen der Circulation und damit auch der Lymphbewegung. Wir können also sagen: Das Fett liegt am Ort des sich vorbereitenden Zerfalls und gelangt somit, da es ja vor Zersetzung oder Transport eben durch das Aufhören der Zirculation geschützt ist, beim Fortschritt der regressiven Veränderungen auch ins Gebiet des völlig zerfallenen Gewebes.

Diese Art der Lokalisation ist folgendermaßen zu verstehen. Das hyperämisch-hyperplastische Gewebe liefert ein Transsudat, von dem ein großer Teil an die Oberfläche austritt: man kann sich davon durch die Aufsammlung in einem Verband und an den einen Geschwürsgrund bedeckenden Gerinnungsmassen überzeugen; dazu verdunstet noch sehr viel. Dieser an die Oberfläche sich bewegende Strom stockt, wo die Circulation nachläßt, zum Teil jedenfalls wegen der sinkenden vis a tergo: hier ist also Gelegenheit zur innigen Durchtränkung der Zellen mit dem stets sich erneuernden Transsudat gegeben. Sofern, und das werden wir noch nachzuweisen haben, die Fähigkeit zur

Fettsynthese durch regressive Veränderungen des Zelleibes nicht leidet, muß nun Fett durch Synthese aus den im Transsudat enthaltenen Fettkomponenten entstehen, sein Fettgehalt wiederum gleichsam abfiltriert werden. Ist dem so und stammt dieses Transsudat aus infolge der Hyperämie schwindendem Fettgewebe, so daß es reichlich Fettkomponenten enthält, so erklärt sich auch leicht die mehrfach festgestellte Tatsache, daß ein Ulcus mit Belag in diesem mehr Fett enthält, wenn es ins oder nahe ans Fettgewebe reicht, als wenn es ganz dem Corium angehört.

Hatten wir im Ulcus Zerfall und Fettgehalt an der Oberfläche, so wenden wir uns jetzt dem Vorkommen von Fett im Innern von neugebildetem Gewebe, insbesondere Tumoren, in seiner Beziehung zum Zerfall zu.

Das einfachste Beispiel sind Zellen, die von einem Wandbelag abgelöst, im Innern der einen wachsenden Hohlraum ausfüllenden Flüssigkeit zerfallen. Auch hier können wir den Fettgehalt als regelmäßig bezeichnen. Es ist nur notwendig, daß sich die desquamierten Zellen eine gewisse Zeit in der Flüssigkeit aufgehalten hatten, da wohl erst dann genügende Mengen von Fettkomponenten aus den Wandkapillaren durch den Hohlraum hindurchpassiert sein können. So finden wir dann die freien in der Flüssigkeit kugelig gewordenen Zellen im Inhalt der verschiedensten Cysten fetthaltig, ferner die Zellen, die in den Lumina eines Zylinderzellkrebses oder Epithelzellen, die im Lumen einer erweiterten Tube liegen. Fast immer sind die Tropfen fein, gleich groß und annähernd regelmäßig durch das Protoplasma verteilt, seltener finden sich auch gröbere Tropfen.

Im gewöhnlichen hyperplastischen Bindegewebe kommt es bekanntlich nicht zu direktem Zerfall in größerem Maßstabe, sondern dem völligen Stillstand der Circulation geht ein Stadium der Stromverlangsamung voraus, das mit Exsudation und Extravasation von Leukocyten verbunden ist; das infolge der Herabsetzung der Circulation geschädigte Bindegewebe und etwa anwesendes Parenchym verliert seinen Zusammenhalt; die Kerne werden fragmentiert; die Zellen werden frei und helfen in diesem Zustand nach völligem Stillstand der Circulation den Abscess bilden; seine Zellen, als dem Einfluß der Circulation

völlig entzogen, erfahren langsam völligen Zerfall. Im wesentlichen ebenso entsteht der Absceß ohne vorausgegangene Bindegewebshyperplasie unmittelbar.

An den ausgebildeten Absceß grenzt also unmittelbar an eine Zone der Blutstromverlangsamung mit Exsudation, wo sich die Absceß-Nekrose vorbereitet; nach außen von dieser liegt die umfangreichere Zone der vermehrten Durchströmung mit Bindegewebshyperplasie, oder auch einfach hyperämisches Gewebe mit Blutstrom-Beschleunigung. Während das letztgenannte Gebiet, wie wir bereits wissen, stets fettfrei ist, weist die an den fertigen Absceß angrenzende dünne Schicht sich verflüssigenden Gewebes Fett ungefähr in der Art auf und hat dieselbe Herkunft, wie wir es für den Grund der Ulcera beschrieben haben. Es gelangt dann bei Vergrößerung der Absceß-Nekrose in den ausgebildeten Absceß hinein; so erklärt sich dessen konstanter, geringer Fettgehalt.

Hyperplastisches Bindegewebe mit direktem Übergang in Nekrose kennen wir bei der Tuberkulose, als centraler Zerfall des Tuberkels, als fleckige Verkäsung bei diffuser Wucherung. Wo keine Nekrose stattgefunden hatte, fehlt das Fett, wie früher angegeben ist. Wo Zerfall vorliegt, fehlt das Fett nie. Sehr geeignet sind tuberkulöse Lymphdrüsen zur Untersuchung.

Handelt es sich um einzelne Tuberkel oder eine Gruppe von wenigen, so kann der Fettgehalt in gleichmäßig feinen Tröpfchen das ganze zerfallene Gebiet betreffen: das die Fettkomponenten mit sich führende Transsudat kann einen so kleinen Bezirk ganz und gar durchdringen. In großen Konglomerattuberkeln und Zerfallsbezirken lassen sich nicht selten im Innnern noch an den Randzonen die ehemaligen einzelnen Tuberkel erkennen; wo dies nicht der Fall ist, haben wir eine Randzone besonders starken Fettgehaltes genau wie am Infarct oder dem Absceß; häufiger als beim Infarct, sind auch nach innen von dieser feine Tröpfchen unregelmäßig zerstreut. Es ist das ein bemerkenswerter Unterschied gegenüber dem weißen Infarct, dessen Centrum fettfrei ist, und erklärt sich leicht durch eine langsame Entstehung und Ausbreitung des Zerfalls, gegenüber der plötzlichen Bildung des embolischen Infarkts.

Es können aber auch zwei, ja drei solche Randzonen in

regelmäßigen Abständen vorhanden sein. Dieser Befund ist nicht anders zu verstehen, als durch Auftreten der Nekrose in Schüben: relativ rascher Verschluß von Gefäßen bei der tuberkulösen Wucherung, plötzliches Nachlassen der die Hyperplasie unterhaltenden Kongestion sind die Faktoren, an die zu denken ist.

Hier müssen wir kurz der Riesenzellen bei Tuberkulose gedenken. Zuerst ist zu erwähnen, daß Riesenzellen nicht immer Fett enthalten, in Tuberkeln ohne Zerfall und Fett können sie auch unversehrt und fettfrei sein; sie sind dann fast immer klein. In anderen Tuberkeln sind sie der einzige Ort des Fettgehaltes in gewöhnlich zahlreichen feinen Tropfen, die stets am Rande liegen, mitten zwischen den Kernen und auf der Gegenseite; sehr häufig, doch nicht regelmäßig ist dann die homogene Beschaffenheit ihres Protoplasmas, also eine regressive Veränderung nachzuweisen. Je größer die Riesenzellen sind, je enger ihre örtliche Beziehung zu Zerfallsgebieten und namentlich zu fetthaltigen Randzonen ist, umso stärker ist der Fettgehalt in der angegebenen Form. Ganz große mit sehr viel Kernen und sehr viel Fetttropfen am Rand weisen wohl stets Zerfallsveränderungen auf. Selbst im Zerfallsgebiet kann man zuweilen die ehemaligen Riesenzellen an ihren noch nach dem angegebenen Typus gelagerten Fetttröpfchen erkennen.

Eine Gummigeschwulst unterscheidet sich in Bezug auf den Fettgehalt nicht wesentlich von der Verkäsung bei der Tuberkulose, doch fehlt der Charakter des Konglomerats und die davon abhängige Verteilung des Fetts. So, wie bei der Tuberkulose, liegt das Fett in kleinen Tröpfchen an der Grenze des Zerfallenen und nicht Zerfallenen als schmaler Saum. Besonders deutlich haben wir an einem Beispiel eine ganze Anzahl von in regelmäßigen Abständen stehenden Fettsäumen beobachtet. Gerade bei der syphilitischen Hyperplasie, wo die Beteiligung der Intima eine noch größere Rolle spielt, als bei der tuberkulösen, ist die obige Deutung des Fortschritts der Nekrose in Schüben nahegelegt.

Auch für sämtliche Geschwülste mit Nekrose gelten dieselben Regeln. Das Fett ist an den Rand des Zerfallenen und an das unmittelbar anstoßende noch nicht völlig Zerfallene gebunden. Wir wollen an einigen Beispielen die verschiedenen

Formen, in denen dieser Fettgehalt auftritt, klarlegen, auch dabei bereits Besprochenes noch einmal bestätigen und weitere Eigentümlichkeiten erwähnen.

Bei einem ulcerierten Lippenkarzinom sind die peripherischen Teile an der Seite und im Grunde frei von Fett, sind sie ja doch die übermäßig durchströmten nekrosefreien; der Grund des Ulcus zeigt den geringen Fettgehalt, von dem ebenfalls bereits die Rede gewesen ist. Der prominente Teil enthält verhornte Zellen in der Mitte der Zellzüge, ganz ohne Fett. Diese Form der Nekrose des Protoplasmas ist also mit Fettbildung unverträglich. Wo aber viele mehrkernige Zellen mit starken Zerfallsveränderungen neben dem Horn und zwischen seinen Lamellen liegen, enthalten sie viele feinste Fetttröpfchen. Dieselben mehrkernigen Zellen, in den peripherischen, erhaltenen Teilen der Karzinomzellzüge angetroffen und selbst unversehrt sind fettfrei.

Neben der Verhornung ist oft der gewöhnliche, einfache Zerfall der Karzinomzellen gleichzeitig vorhanden, oft auch am selben Ort. In derartigen Fällen ist das Fett an den nicht verhornten Teilen des Zerfallenen streng gebunden, z. B. in einer Krebsperle so, daß fettfreie Hornschichten ein fetthaltiges hornloses Centrum umgeben. Wird der Grund eines ulcerierten Plattenepithelkarzinoms, wie so oft, von Hornlamellen und einfach zerfallenen Karzinom- und Eiterzellen gebildet, so kann man die gleiche Beobachtung machen.

Zwischen den Höckerchen eines Papilloms sammeln sich desquamierte und extravasierte Zellen an, die ebenfalls, soweit nicht verhornt, Fett enthalten. Handelt es sich um ein papilläres Karzinom, z. B. der Glans, so ist das typische Verhalten so, daß im papillären Teil, der der periphere, jüngste ist, die abgeschuppten Zellen die einzigen mit Fett sind; in der Tiefe und mehr centralwärts schließt sich dann eine Zone an, in der der papilläre Charakter in den des gewöhnlichen alveolären Karzinoms übergeht; gewöhnlich fehlt auch hier noch Zerfall und damit Fett, im ulcerierten centralen Teil, der die zellreichsten Partien und reichlichen Zerfall aufweist, ist dann oft außerordentlich viel Fett vorhanden mit oder ohne Horn, im centralen zerfallenen Teil der Zellzüge und im Grunde des Ulcus.

Dieselbe Verteilung des Fettes ist an teilweise papillären Zylinderzellkarzinomen des Magens und Darms zu beobachten; wir wählen ein teilweise schleimhaltiges als Beispiel.

Die rein papilläre Peripherie mit ausschließlich nach oben erfolgtem Wachstum ist völlig fett- und zerfallsfrei. Sie geht unmerklich in Cylinderzellkarzinom über, mit Ausdehnung auch in die Tiefe: der einzige Ort des Fettgehaltes sind hier die oft reichlichen freien Zellen in den mit fettfreien Zellen ausgekleideten Karzinomschläuchen. Das Centrum der Neubildung besteht aus Gallertkarzinom, es ist der älteste Teil, von dem wir nach der Beschaffenheit der peripherischen Teile annehmen müssen, daß er die Vorstufen des Papilloms und Cylinderzellkrebses durchlaufen hat: hier ist denn auch der Zerfall am stärksten und dessen Fettgehalt sehr bedeutend; sind die Zerfallsbezirke groß, so ist auch hier eine deutliche Randzone besonders starken Fettgehaltes vorhanden. Der Grund des Ulcus enthält auch hier wie immer Fett.

Beim Mammakarzinom ist zunächst der Fettgehalt des Zerfallenen in der gleichen Art zu beobachten wie bei irgend welchen anderen Neubildungen. Größere Zerfallsbezirke haben meist eine Randzone besonders starken Fettgehaltes; zuweilen schließen sie kleinere Bezirke ein; von denen jeder wieder eine Randzone aufweist, ähnlich dem Verhalten des Konglomerattuberkels.

Einige Eigentümlichkeiten entstehen durch die Ausführungsgänge des Organs, und zwar die mittlerer Größe. Das gewöhnliche Verhalten, falls sie nicht unverändert vom Karzinom eingeschlossen sind, ist so, daß die Ausführungsgänge mit einer Schicht wohl erhaltener Karzinomzellen ausgekleidet sind, von der wir nicht einsehen, warum sie nicht an Ort und Stelle durch Hyperplasie des Ausführungsgang-Epithels entstanden sein soll, im Centrum dieses Zellzylinders liegt meist Zerfallsmaterial. Dieses enthält oft sehr reichliches Fett in feinen Tropfen, wie gewöhnlich; die auskleidende Zellschicht ist frei von Fett oder enthält sehr wenige feinste Tröpfchen, wie sie sich auch sonst am Rand von Zerfallenem finden.[1])

[1]) Zuweilen besteht hier auch schon Fettgehalt, wenn er im übrigen Karzinom noch fehlt; wir glauben als genügende Erklärung annehmen zu dürfen, daß bei der Karzinomhyperplasie im Innern der Mamma das Transsudat mit Hilfe der Lymphgefäße weggeführt werden kann, aus den Ausführungsgängen nicht in gleichem Maße.

Die Ansicht von Ritter über „„die verschleppten Zellen“ in den Drüsengängen beim Mammakarzinom“ (Zieglers Beiträge 31. Band, 1902), die er für „Colostrumkörperchen“ ansieht, teilen wir nach dem Gesagten nicht. Genauer darauf einzugehen, müssen wir uns hier versagen, wo es sich um den Fettgehalt handelt.

Ein Vorstadium, wie es an den kleinsten Ausführungsgängen häufig ist, wo etwa Gänge dieser Größe ganz mit unversehrtem Epithel ausgefüllt wären, fehlt. Es kommt eben in den mittleren Ausführungsgängen nur zur Bildung einer Zellschicht von ganz bestimmter, vom Druck der von außen eindringenden Ernährungsflüssigkeit abhängiger Höhe, das zerfallene Material entsteht also durch eine Art Desquamation. Man kann also auch sagen, daß der durch die Wand des Ausführungsgangs eindringende Transsudatstrom Fett auf eine weitere Entfernung liefert, als genügendes Material zur Zellvermehrung und -erhaltung. Es ist das nur eine weitere Illustration der von uns den Beziehungen zwischen Nekrose und Fett gegebenen Auffassung.

Ein anderer ebenfalls nicht seltener Befund ist der, daß inmitten der ganz unversehrten peripherischen Zone, ja sogar im unveränderten Mammagewebe Ausführungsgänge meist mit ihrer normalen Epithelauskleidung liegen, mit ausschließlich zerfallenem Material als Inhalt, das wiederum fetthaltig ist, gewöhnlich unverhältnismäßig stark. Regelmäßig kann man dann im Centrum des Karzinoms Zerfall mit Fett nachweisen, und von hier ist der mit Fett gemischte Zerfallsbrei in den Ausführungsgängen weiter transportiert worden, man darf wohl annehmen, auf Grund des beim Karzinomwachstum erhöhten Gewebsdrucks. Die große Fettmenge erklärt sich somit durch Ansammlung aus einem großen Gebiet und auch wohl daraus, daß Eiweisstoffe leichter in lösliche Form übergehen und dadurch verschwinden können, als Fett.

Dieselben Momente werden auch die Ursache sein, daß in Scirrhusteilen eines Karzinoms gewöhnlich sehr viel Fett zwischen den dicken Bindegewebsbalken liegt, in Zelltrümmern, zum Teil aber auch frei und zu großen Tropfen zusammengeflossen. Das scirrhöse Centrum ist früher zellreich gewesen, wie die stets zellreiche Peripherie erschließen läßt. Beim Zerfall der Karzinomzellen hat sich wie sonst das Fett gebildet; während die anderen Zerfallsprodukte, namentlich des Protoplasmas, allmählich durch Verflüssigung und Diffusion verschwinden können, fehlt es zur Auflösung des Fettes an oxydierender oder spaltender Kraft. Sinkt dann das Gerüst des Scirrhus in sich zusammen, so sehen wir seine Maschen oft äußerst fettreich.

Auch das Sarkom gibt zu einigen Bemerkungen Anlaß, so wenig es sich auch im allgemeinen in Bezug auf den Fettgehalt von den anderen Neubildungen unterscheidet. So sieht man auch bei Sarkomen die Randzonen mit Fett an größeren Zerfallbezirken, sieht in solchen kleinere noch mit Randzone eingeschlossen.

In manchen, namentlich den sogenannten perivasculären Sarkomen sind von der ursprünglich soliden Neubildung, die sich am Rand stets als solche neu bildet, nur noch dickere oder dünnere Zellzylinder um je einen axialen weiten Blutraum unversehrt erhalten. Die zerfallenen Geschwulstteile, die die Zwischenräume zwischen den Zellzylindern ausfüllen, enthalten viel Fett wie sonst Zerfallenes. Es gibt z. B. in dem Tumor, den wir hier im Auge haben, einem Sarkom des Hodens, Gegenden, wo die Geschwulst zwar noch überall Kernfärbung aufweist, jene Isolierung der Zellzylinder aber immerhin schon angedeutet ist durch leichte regressive Veränderungen von Zellstraßen. Diese heben sich erst im Osmiumpräparat deutlich ab durch ihren Fettgehalt.

Ohne Zweifel entsteht dieser Bau des „perivasculären" Sarkoms so, daß der Blutdruck sinkt und nicht mehr zur Erhaltung der vollständigen Geschwulst ausreicht, sondern nur noch zu der der Zellzylinder. Wiederum dringt aber der Transsudatstrom mit seinen Fettkomponenten weiter als mit seinem zur Ernährung ausreichenden Material.

Eine Modifikation des eben Besprochenen haben wir an einem anderen Sarkom, im Mesocolon transversum, beobachtet. In mit bloßem Auge sichtbaren erweichten, fast verflüssigten Bezirken weist das Mikroskop um axiale weite Bluträume liegende Zellzylinder nach, in sehr großen Abständen von einander. Fett findet sich hier am Rand des großen nahezu verflüssigten Gebietes als Saum, aber auch in den Zellmänteln; diese letzten noch erhaltenen Teile standen kurz vor dem Zerfall, der ringsum so große Fortschritte gemacht hatte, und enthalten daher Fett, das ihnen im ersten Fall gefehlt hat, wo das Verhältnis zwischen Erhaltenem und Zerfallenem umgekehrt war.

Nachdem sich in der beschriebenen Weise Fett im Nekro-

tischen gebildet hat, kann es an Ort und Stelle gespalten werden und ein Teil durch Synthese in anderen Zellen neu entstehen. Es handelt sich also um dasselbe, was wir bei Besprechung des Schwundes des Fettgewebes erwähnt haben.

Sehr deutlich ist dies nachzuweisen in den Fällen, wo fetthaltiges Zerfallmaterial unmittelbar an unversehrtes Bindegewebe, z. B. das Stroma eines Karzinoms grenzt. Es muß zunächst Wunder nehmen, daß etwas derartiges überhaupt vorkommt: werden doch die Karzinomzellen vom Blut des Bindegewebes ernährt. In der Tat setzt ein derartiges Vorkommnis auch eine Herabsetzung der Circulation im Bindegewebe voraus, die wohl noch genügt, dieses zu erhalten, die Karzinomzellen nicht mehr. So wenig wir sie auch im Einzelnen verstehen, an der Tatsache der verschieden starken Reaktion vom Bindegewebe und Epithel auf Herabsetzung der Circulation ist nicht zu zweifeln: experimentell läßt sie sich leicht z. B. am weißen Niereninfarct von geringer Größe bestätigen, wo das Epithel zu Grunde geht, das Bindegewebe aber nicht.

Kehren wir zu unserem Befund zurück, so handelt es sich also um den Fall, daß fetthaltiges Zerfallsmaterial dicht an erhaltenes Stromabindegewebe angrenzt. Man sieht dann fast immer auf eine kurze Strecke die Zellen im Bindegewebe wieder mit den feinsten, gleichmäßig großen Fetttröpfchen angefüllt. Das übrige Stroma ist, wie immer hyperplastisches Bindegewebe, durchaus fettfrei; ein Zusammenhang zwischen den beiden Befunden besteht also unzweifelhaft. Am auffallendsten ist der Befund, wenn es sich um ein Karzinom mit sehr großen Alveolen handelt, in deren Mitte fettreiches Zerfallsmaterial liegt; von diesem reicht zuweilen nur ein scharf begrenzter Streifen an das Stroma, und dieses enthält dann Fett nur an dieser Berührungsstelle und ihrer nächsten Umgebung, wo es allmählich abnimmt.

Bei mehreren Zylinderzellkrebsen ist uns sogar ein stärkerer Fettgehalt im Bindegewebe als in dem dieses berührenden zerfallenen Karzinomalveolus aufgefallen; es dürfte das damit zusammenhängen, daß das Hohlraumsystem eines Zylinderzellkarzinoms einheitlich ist, so daß es das Fett in einer flüssigen Masse einschließt, die allmählich viel Fett aus entfernteren Re-

gionen an das Bindegewebe heranführen kann. Auch im Grunde von manchen Krebsgeschwüren, wenn sehr fettreiches Zerfallsmaterial, hervorgegangen aus Tumorzellen, dem zellreichen Bindegewebe aufliegt, ist dessen Fettgehalt oft sehr stark; betrachtet man eine dicht daneben gelegene Stelle, wo sich Karzinomzellen zwischen Belag und Bindegewebe schieben, so sind jene fetthaltig, dieses aber nicht.

Nicht anders verhält sich das Sarkom. Ein großenteils zerfallenes und daher fetthaltiges Sarkom des Hodens berührt in diesem Zustand die Albuginea: deren lange spindliche Zellen, die in ihren regelmäßigen Abständen liegen, enthalten viele feinste, gleichmäßig große Fetttröpfchen in ihren Zellleibern. In demselben Tumor sind Septen aus hyperplastischem Bindegewebe rings umgeben von zerfallenem fetthaltigen Tumorgewebe und weisen dann ebenfalls Fetttropfen in ihrem Protoplasma auf.

Ein anderes alveoläres Hodensarkom läßt sich in drei Zonen einteilen: eine nahe der Albuginea, völlig unversehrt, doch nur einige Millimeter breit, eine etwas größere mittlere, in der das Bindegewebe erhalten ist, die centrale bei weitem größte, in der alles zerfallen ist. Während die erste Zone wieder fettfrei ist, enthält die zweite in den ungewöhnlich großen, langen Bindegewebszellen sehr viel Fett, mehr als nach dem nur geringen Fettgehalt der zerfallenen Sarkomzellen dieser und der centralen Zone zu erwarten wäre. Es muß also hier eine Anhäufung von dem Centrum entstammendem Fett stattgefunden haben.

An dem bereits früher herangezogenen Sarkom im Mesocolon transversum verhält sich die verdickte Serosa so, wie wir es vorhin von der Albuginea des Hodens erwähnt haben; wiederum sind es unzweifelhaft fixe Zellen, deren Protoplasma mit feinsten, gleichmäßig großen Fetttröpfchen angefüllt ist; besonders ist das nahe großen, hypertrophischen Gefäßen der Fall.

Solche Beispiele ließen sich leicht vermehren. Aus dem Angeführten geht jedenfalls einwandsfrei hervor, daß es sich bei der Serosa und Albuginea um Synthese von Fett nach vorhergegangener Spaltung des Tumorfettes gehandelt hat. Es ist hier nichts anzuführen, das auf eine Beziehung des Fettes zu sich vorbereitendem Zerfall (im Sinne unserer Auffassung) hinwiese;

es ist ferner nicht an eine direkte Aufnahme von Fett zu denken, da solches nirgends zwischen den Fasern in freier Form zu sehen ist; ebensowenig an Wanderzellen, — es sind die langen fixen Zellen in ihren regelmäßigen Abständen und enger Anlagerung an den Bindegewebsfasern, die das Fett enthalten. Weniger entschieden möchten wir uns für die Fälle aussprechen, wo fetthaltige, zerfallene Tumorzellen an fetthaltiges Stroma angrenzen. Hier könnte es sich um einen circumscripten, in Ausbildung begriffenen Zerfallsbezirk handeln, in dem das Fett aus dem Transsudat der Nachbarschaft entsteht, aus dem Blut, nicht aus dem Tumorfett stammt. Dagegen spricht freilich, daß man solche Zerfallsbezirke in dieser Form fertig ausgebildet nicht beobachtet; noch mehr der Umstand, daß, wie angegeben, der Fettgehalt der langen Bindegewebszellen oft unverhältnismäßig stark ist, stärker als man ihn bei Zerfall zu beobachten pflegt. Das paßt besser zur Aufspeicherung, die Zersetzung des Fettes würde dann natürlich am Berührungsort zwischen durchströmtem Bindegewebe und Zerfallsmaterial stattfinden. Keinesfalls handelt es sich aber auch hier um „Phagocytose", freies Fett fehlt fast stets ganz, und wo es einmal zwischen die Bindegewebsfasern hineinreicht, hat es nicht die gleichmäßige feine Beschaffenheit, wie im Zellleib.

Wir möchten uns also für die Auffassung als Synthese aus gelöstem Tumorfett aussprechen, im gleichen Sinne wie früher das Auftreten von Fett in Bindegewebszellen der Septen des schwindenden Fettgewebes und in Karzinomzellen bei ihrem Wachstum im Fettgewebe.

Bisher haben wir uns fast ausschließlich mit primären Tumoren beschäftigt. Über sekundäre, in Lymphdrüsen und anderen Organen, wie sie von uns zahlreich untersucht sind, ist nichts besonderes zu sagen, sie verhalten sich in Bezug auf das Fett nicht etwa stets wie der zugehörige Haupttumor, sondern wie Neubildungen überhaupt. Zu einem kleinen fettfreien Haupttumor können also z. B. große, stark zerfallene Lymphdrüsen mit viel Fett gehören; umgekehrt, zu einem fetthaltigen Haupttumor vielleicht große, doch noch zerfallsfreie Lymphdrüsenmetastasen, die sich dann wie die Peripherie der primären Geschwulst verhalten, das heißt, fettfrei sind; die erbsen-

große, zerfallsfreie Karzinommetastase in der Niere ist fettfrei, die haselnußgroße im selben Organ mit centralem Zerfall enthält Fett. Auch was wir zuletzt von Spaltung und Wiederaufbau des Fettes besprochen haben, gilt für die sekundären Geschwülste, und läßt sich z. B. an den fixen Zellen der Kapsel einer Lymphdrüse beobachten.

Ein Rückblick lehrt uns 1. daß Fettschwund auftritt bei verstärkter Durchströmung mit Blut und Lymphe, 2. daß dieses fortgeführte Fett zu einem sehr geringen Teil wieder aufgebaut werden kann, wir dürfen hinzufügen, z. T. jedenfalls vorübergehend; 3. daß Transsudat, an Orten sinkenden Blutdrucks in verlangsamter Strömung die anscheinend noch unversehrten oder schon regressiv veränderten Zellen durchtränkt und Fett in ihnen entstehen läßt, ebenfalls durch Synthese.

Es liegt uns daran, den bereits angeführten Beispielen noch einige anzufügen, wo unseres Erachtens ebenfalls die Kreislaufsverhältnisse genügend beurteilt werden können, um daraus das Verhalten des Fettes zu verstehen.

Wir nennen an erster Stelle die Teleangiektasie, das sogenannte Haemangiom des Fettgewebes. Es wird bekanntlich fast allgemein zu den Geschwülsten gerechnet; wir sind der Ansicht, daß der Beweis einer Neubildung von Kapillaren hierfür nicht erbracht ist, daß vielmehr der normale, bekanntlch sehr beträchtliche Gehalt des Fettgewebes an Kapillaren vollkommen zum Verständnis ausreicht. Die Untersuchung lehrt, daß die Läppchen der Teleangiektasie umgewandelte Fettgewebsläppchen sind, in denen eine im letzten Grunde von den Arterien und deren Nerven abhängige verstärkte Durchströmung der Kapillaren zur Erweiterung und leichten circumkapillären Bindegewebshyperplasie geführt hat.

Dabei schwindet das Fett. Die Umwandlung schreitet, wie man sich wenigstens in vielen Fällen überzeugen kann, vom Centrum des Läppchens nach der Peripherie hin fort, also in derselben Richtung, wie bei der Umwandlung in Myxom und Myxosarkom. Die Fettzellen in Läppchen, die Zwischenstufen zwischen Fettgewebs- und Teleangiektasie-Läppchen darstellen, enthalten in den Maschen zwischen bereits erweiterten Kapillaren Zellen mit verkleinertem, doch einheitlich gebliebenem Tropfen

oder auch solche mit verschieden großen, relativ groben Tropfen. Wieder aufgebautes Fett haben wir nicht beobachtet.

Das Fett schwindet also gerade so, wie bei Bindegewebshyperplasie oder Tumorwachstum im Fettgewebe. Gewiß kommt jeder Form dieser so verschiedenartigen Hyperplasieen ein bestimmter Typus von Hyperämie zu, — gemeinsam ist aber vermehrte Durchströmung, und wir machen auch bei der Teleangiektasie den Fettschwund von dieser abhängig.

Bei unserem letzten Beispiel der Teleangiektasie läßt sich die aus den Kapillaren austretende Flüssigkeit nicht nachweisen, sondern nur erschließen aus der Tatsache, daß an der Außenseite des Kapillarrohres etwas neu entsteht: Fasern und Zellen. Wir stellen demgegenüber den Fall, wo eine bindegewebige Membran mit ihrem epithelialen Überzug von einer großen, leicht nachweisbaren Menge von Transsudat aus hyperämischen Gefäßen durchströmt wird; bei der Pneumonie und bei der Entzündung der serösen Häute.[1])

Bei gleichzeitiger Hepatisation mehrerer Lappen, ferner bei lobulärer Hepatisation hat man das anatomische Produkt sämtlicher Stadien des Prozesses vor sich, makroskopisch leicht an Farbe und Konsistenz, mikroskopisch an Art und Erhaltungszustand der Zellen und des Fibrins in den Alveolen zu erkennen.

Unsere Untersuchungen haben übereinstimmend ergeben, daß bei Hyperämie, Oedem und Ansammlung weniger Zellen in den Alveolen Fett fehlt. Bei vollständiger Hepatisation durch wohl erhaltene Zellen allein oder gleichzeitig mit Fibrin liegt das Fett in spärlichen kleinen Tropfen in vereinzelten, regellos zerstreuten Zellen des Pfropfes, ferner in sehr großen Tropfen in vergrößerten Zellen, die der Alveolarwand lose anhaften und zweifellos halb abgelöste hypertrophische Epithelzellen sind. Hat diese Art der Hepatisation länger bestanden, wie leichte Zerfallsveränderungen an Zellen und Fibrin andeuten, so ist der Fett-

[1]) Gerade bei der Hepatisation der Lunge sind auch wir, wie vorher Kaiserling und Orgler (a. a. O.), auf die mit Osmiumsäure nur grau gefärbten Tröpfchen gestoßen; wie eine nochmalige Durchsicht der Präparate lehrt, besteht ein Parallelismus mit dem Verhalten des Fettes.

gehalt viel reichlicher, im Vergleich mit den anderen von uns besprochenen Objekten überraschend reichlich.

Bei der gelben Hepatisation, wo Zellen und Fibrin ausgesprochene Zerfallsveränderungen aufweisen, wo die Hepatisation schon locker und ungleichmäßig geworden ist, ist stets sehr reichlich Fett in vielen sehr großen Tropfen in Zellen, Zelltrümmern und frei in den Alveolen, aber auch in den Zellen der Septen, hier aber in feinen, gleichmäßig großen Tropfen zu finden.

Hat es sich um eine Pneumonie durch Wirkung der Gifte von Tuberkelbazillen auf die Gefäßnerven gehandelt, so weicht der Befund etwas ab. Ein Stadium der gelben Hepatisation im Sinne der gewöhnlichen Pneumonie mit der starken Steigerung des Fettgehaltes gibt es hierbei nicht, es tritt bekanntlich statt Verflüssigung eine feste Gerinnung auf, und die größeren und kleineren verkästen Bezirke verhalten sich in der Lunge ähnlich, wie in einer Lymphdrüse mit Tuberkulose oder zerfallene Stellen in einer Geschwulst, nur ist der Fettgehalt als Randzone und im Innern des Zerfallsbezirkes wiederum auffällig groß. Die Vorstadien verhalten sich wie bei der gewöhnlichen Hepatisation; man findet auch nicht selten Alveolen, wo die kubischen bis cylindrischen, auskleidenden Zellen, die als hypertrophisch anzusehen sind, fettfrei, die im Lumen abgestoßen liegenden sehr stark fetthaltig sind.

Der Fettgehalt der Pleura korrespondiert mit dem der Lunge. Er fehlt, z. B. wenn das darunter gelegene Lungengewebe kurz vor und auch noch während der roten Hepatisation fettfrei ist. Untersucht man die Stellen, wo die Pleura mit Fibrinbelag über fest hepatisiertem Lungengewebe liegt, so enthalten die hypertrophischen Epithelzellen oft allein Fett in zahlreichen Tropfen, oder von den leicht vermehrten Pleurazellen einige. Bei starkem Fettgehalt des Lungengewebes, also nachdem der Zerfall eingesetzt hatte, können sämtliche Zellen der Pleura, sämtliche Epithelzellen und Zellen des Exsudats viele Tröpfchen enthalten.

Ganz denselben Befund sehr starken Fettgehaltes haben wir bei Fibrinbelag mit vielen Zellen am Boden eines Typhusgeschwürs gefunden. Die Beziehung auch dieses Fettgehaltes zur Nekrose wird hier durch die fibrinoide Umwandlung der Bindegewebs-

fasern der Serosa noch besonders hervorgehoben. Ähnliches gilt für das Verhalten des Pleuraexsudates und des Pleurafibrinoids bei Lungentuberkulose. — Ohne daß unsere Mitteilungen vollständig wären, genügen sie, um über den Fettgehalt bei Pneumonie und Pleuritis folgendes auszusagen.

Im ersten Stadium der vermehrten Durchströmung mit Blut und Transsudat fehlt das Fett, wie regelmäßig an allen anderen Orten mit derselben Circulation beobachtet wird. Im weiteren Verlauf ist Hyperämie mit Stromverlangsamung, zunächst noch mit Fortdauer des nun eiweißreich gewordenen Transsudatstromes vorhanden. Die Stromverlangsamung ist ein zu regressiven Veränderungen und schließlichem Zerfall der vermehrten Zellen führender Zustand. Unter diesen Bedingungen haben wir auch sonst stets Fettansammlung beobachtet. Sämtliche in der Lunge und Serosa befindlichen Zellen irgend welcher Art verhalten sich inbezug auf Fettgehalt, wenn wir von Schwankungen in der Menge absehen, gleich, — es nimmt nicht wunder, da sie ja unter denselben Circulationsbedingungen stehen, von denen wir den Fettgehalt abhängig machen.

Auf andere Fälle abnormen Fettgehaltes beim Menschen — wir denken hier vor allem an Herz, Leber, Nieren, Arterien — einzugehen, dürfte zur Zeit noch nicht möglich sein, da über die Kreislaufsverhältnisse beispielsweise bei der großen weißen Niere, Lebercirrhose, Arteriosklerose nichts bekannt ist.

Indem wir diese Objekte weiteren Untersuchungen überlassen, holen wir noch einige allgemeine, für das hier behandelte Gebiet wichtige Punkte nach.

Wir haben beim Schwund des Fettgewebes neben der bloßen Verkleinerung des einheitlichen Tropfens, eine Zerlegung des großen, einheitlichen Tropfens in mehrere ungleichmäßig große gesehen, deren Gesamtmenge unzweifelhaft eine Abnahme des Fettes bedeutet. Nie haben wir bei unseren Beobachtungen unter diesen Umständen eine Zerlegung in zahlreiche gleichmäßig große, feinste gesehen, — diese Form des Fettgehaltes haben wir auf Synthese zurückführen müssen. Beide Formen sind scharf getrennt, wie unsere zahlreichen Angaben dartun, doch stellen wir durchaus nicht in Abrede, daß unter anderen Bedingungen auch andere Regeln über die Form des Fettgehaltes

gelten, daß einerseits vielleicht große Tropfen in viele kleinste zerfallen, und andererseits sich kleinste Tropfen zu größeren und schließlich zu einem einheitlichen Tropfen vereinigen können.

Von großem Wert wäre es, die Rolle von Oxydation und fermentativer Spaltung beim Fettschwund getrennt zu kennen. Das Mikroskop vermag diese Aufgabe nicht zu lösen. Nur daß bei unseren Beispielen von Fettschwund Fettspaltung überhaupt mitbeteiligt ist, haben wir mit Sicherheit aus dem von uns als Synthese nachgewiesenen Befund, so geringen Umfanges er auch ist, schließen dürfen.

Derartige Zellen stehen, wie unsere Beschreibungen lehren, unter Bedingungen, die dem Verharren des Fettes feindlich und fettschwundgünstig sind. Wir sehen demnach diese nur bei stärkster Fettzufuhr auftretende Form des Fettgehaltes in unseren Beispielen jedenfalls zum Teil, nämlich in den Tumorzellen, als etwas vorübergehendes an. Im Fall des Bindegewebes können wir nicht sagen, warum zuweilen sich nur einige Zellen zwischen vielen anderen fettfreien durch Fettgehalt auszeichnen. Es muß ein Stadium in der Existenz des Protoplasmas geben, in dem es einerseits leichter von der Gewebsflüssigkeit durchtränkt wird, andererseits chemische Umsetzungen in ihm hintangehalten sind. Es liegt nahe, in den fetthaltigen Zellen die ältesten unter den zahlreichen des hyperplastischen Bindegewebes zu sehen.

Unsere Mitteilungen sind erst vollständig, wenn wir einige Ausnahmebefunde erwähnt haben, so z. B., daß einige Male Fettgehalt trotz Zerfall vermißt worden ist. Es hat sich dabei immer um kleine Zerfallsbezirke gehandelt, und angesichts der sonst so ausgesprochenen Konstanz des Fettbefundes dürfen wir sagen, daß wohl die Kürze der Zeit die Bildung einer nachweisbaren Fettmenge verhindert hat. Dasselbe gilt für das selten beobachtete Fehlen des Fettes in Geschwulstzellen, die von Fettzellen dicht umgeben waren; auch ist an besonders starke Hyperämie und besonders starkes Wachstum zu denken, mit dem schnellster und vollständigster Fettschwund verbunden ist, z. B. bei sehr umfangreichem Wachstum ohne Zerfall von Karzinomen im Fettgewebe des Abdomens. In mehreren anderen Fällen trifft diese Erklärung vielleicht auch zu: beim Wachstum des Lymphosarkoms, der leukämischen und pseudoleukämischen Tu-

moren im Fettgewebe fehlt trotz stärksten Fettschwundes und innigster Berührung der Fettgehalt der Zellen; ihr Protoplasma pflegt freilich auch so schwach entwickelt zu sein, daß es schwer nachweisbar ist.

Nach Abschluß unserer Beobachtungen an menschlichem Material haben wir durch Tierexperimente versucht, die gewonnenen Ansichten zu bestätigen und zu ergänzen.

Die erste Gruppe von Versuchen besteht in der Implantation von Fettgewebe in die Peritonaealhöhle. Sie ruft, wie man sich durch den Augenschein überzeugt, eine sofortige starke Hyperämie der das Stück berührenden Serosaflächen hervor, die nur durch Alteration des Gefäßnervensystems erklärt werden kann und sehr lange bestehen bleibt, viel länger als unsere Experimente gedauert haben. Von ihrer Dauerhaftigkeit kann man sich durch Laparatomie und häufig auch sogar noch bei der Sektion überzeugen.

Es wurde Netz- und Nierenfettgewebe von eben laparatomierten Kaninchen benutzt; bis zur Einpflanzung in den Bauch von Meerschweinchen verstrichen wenige Minuten. Es waren meist mehrere Stückchen, die größten bohnengroß.

Nach drei Tagen sind die Veränderungen geringer ausgebildet, die wir weiter entwickelt von einem sechs Tage nach der Operation untersuchten Tier beschreiben wollen.

Das implantierte Fettgewebe, dessen Kerne sämtlich gefärbt sind, liegt eng der Leberserosa an und wird stellenweise durch etwas Fibrin fixiert. Nur soweit die enge Berührung stattfindet, enthält die erste und zweite an die Serosa anstoßende Reihe von Leberzellen viele Fetttropfen, ungefähr gleichgroße, etwa von der Größe eines halben Leberzellkerns.

Aus dem Fettgewebe ist viel Fett verschwunden. Während die centralen Zellen Form und Fettgehalt bewahrt haben, sind in einer schmalen, peripherischen Zone die Fetttropfen in den Zellen verkleinert und zackig, zum Teil überhaupt nicht mehr nachzuweisen, dafür liegt eine unregelmäßig gestaltete, freie Fettmasse zwischen mehrkernigen Zellen, die sich auf eine Breite von 2 Fettzellen ins Innere erstrecken. Diese Zellen enthalten sämtlich viele gleichmäßig große, feinste Fetttröpfchen, gleichgiltig, ob sie jener groben, durch Zusammenfließen von freigewordenen Fettzelltropfen entstandenen Fettmasse anliegen oder nicht. Dabei sind nirgends feine Fetttröpfchen außerhalb der Zellen vorhanden, die sie im Innern so reichlich enthalten.

Das Netz, das dem implantierten Fettgewebe angelegen hatte, ist auch im Präparat noch sehr blutreich und mit mehrkernigen Zellen durchsetzt. Die Netzfettzellen haben verkleinerte, doch einheitliche Tropfen, Bindegewebszellen und mehrkernige Zellen im Netzgewebe enthalten viele feinste Tröpfchen von gleichmäßiger Größe.

Ein ganz ebenso behandeltes und zur selben Zeit nach dem Eingriff untersuchtes Tier bietet einige Abweichungen. Während beim vorigen Tier im Innern des implantierten Stückes die Fettzellen so eng lagen, wie in der Norm, und daher polygonal waren, ist in diesem Fall das Fettgewebe stark aufgelockert durch Ödem, die Fettzellen liegen in Abständen. Die Fetttropfen in ihnen sind teils ganz, teils nur am Rand in eine Anzahl grober, ungleichmäßig großer zerlegt und dabei verkleinert. Es ist also mehr Fett geschwunden, als beim vorigen Tier. Alles, was von Zellen in der Nähe ist, vermehrte Spindelzellen mit einem und kugelige Zellen mit mehreren Kernen, enthält viel Fett, mehr als beim ersten Tier, namentlich auch die vergrößerten, doch nicht vermehrten Spindelzellen der Milzserosa, der das Stück anliegt.

Für die Termine von 9 und 12 Tagen können wir uns kurz fassen. Die Bindegewebshyperplasie nimmt zu, der Zerfall des Fettgewebes desgleichen, so daß nur noch freies Fett, zu groben Massen zusammengeflossen, vorhanden ist. Der Zerfall der mehrkernigen Zellen schreitet rasch fort, und wenn ihre letzten Spuren verschwunden sind, ist auch von dem vorher in ihnen angesammelt gewesenen Fett nichts mehr nachzuweisen. Dagegen ist in den fixen Zellen des hyperplastischen Bindegewebes auch am 12. Tage noch Fettgehalt zu beobachten in der angegebenen Form, mit der größeren Entfernung vom Implantierten abnehmend.

Die Übereinstimmung mit den am menschlichen Material gewonnenen Sätzen liegt auf der Hand und braucht nicht erst begründet zu werden. Wichtig ist nur, daß in unseren Tierexperimenten der Fettschwund ohne Circulation genau in der gleichen Weise erfolgt, wie im Fettgewebe selbst bei erhöhter Durchströmung: die hyperämische Serosa liefert das eindringende Transsudat, und an dessen Gegenwart ist der Fettschwund gebunden. Das dürfte so aufzufassen sein, daß es sich um oxydative oder spaltende Fermente handelt, die, in der Flüssigkeit enthalten, entfernt vom fließenden Blut ebenso wirken wie im durchströmten Gewebe.

Die Übereinstimmung trifft auch für den Fettaufbau zu in den Bindegewebszellen des implantierten Fettgewebes und den mehrkernigen Zellen, die nach Extravasation in der Serosa ins Innere des Stückes hineingeschwemmt worden sind, in den Leber-

zellen und Milzserosazellen, in deren Nähe so viel Fett zersetzt wurde.

Die zweite Versuchsreihe bezieht sich auf die Implantation von Leber- und Nierenstückchen ins Abdomen desselben Tieres, von dem die Teile durch Exstirpation der linken Niere und Scheerenschnitt in den scharfen Leberrand entnommen waren; wieder verflossen wenige Minuten zwischen den beiden Akten des Eingriffs. Diese Versuche sollten die Erfahrungen über Nekrose und Fettgehalt erweitern. Leber und Niere müssen bei der Besprechung getrennt werden.

a) Leber.

Nach 1½ Tagen ist eine Grenzzone, bestehend aus 3—4 Reihen kernloser Leberzellen entstanden, die vollständig mit groben Fetttropfen angefüllt sind. Weiter im Innern im Abstand von ½ Lobulusradius von der Oberfläche, von jener Zone durch Lebergewebe mit sehr geringem Fettgehalt und leeren, klaffenden Kapillaren getrennt, liegt die Leukocytenzone, das heißt, es sind die Kapillaren mit Leukocyten und deren Trümmern, namentlich Chromatinkörnchen, ausgefüllt; dazwischen die schon stark zerfallenen, aber noch als solche erkennbaren Leberzellbalken, und zwar nimmt die Zone deren 5—6 ein. Leukocyten und Leberzellen enthalten viel Fett. Nach innen von dieser Leukocytenzone ist kein Fett mehr vorhanden, außer in Sternzellen; die Kerne der Leberzellen sind hier gefärbt.

Nach nur 1 Tage sind die genannten Veränderungen zwar weniger stark, doch sonst ebenso ausgebildet.

Nach 3 Tagen sind allgemein die vorwiegend kernlosen Leberzellen stark vergrößert, licht, gequollen. Eine äußere, stark fetthaltige, und eine sich daran anschließende, schwach fetthaltige Zone sind wie beim vorigen Tier ausgebildet. In einem Abstand von 12 Leberzellbreiten beginnt die Leukocytenzone, deren Breite etwas geringer ist, als dieser Abstand. Sie besteht aus Chromatinkörnchen und zwischen diesen liegt außerordentlich viel Fett, viel mehr als nach 1½ Tagen; auch die der Zone angehörigen Leberzellbalken enthalten reichlich Fett, kleine Tropfen, die die Zelle ganz ausfüllen können, oder einen großen, der sie ebenfalls ganz ausfüllt.

Nach 9 Tagen ist das Leberstückchen im Innern stark aufgelöst, doch ist noch eine Zone aus Chromatinkörnchen, der früheren Leukocytenzone entsprechend, vorhanden; sie sind eingebettet in das aus ihrem Protoplasma hervorgegangene Zerfallsmaterial. Der Fettgehalt der Zone hat im Vergleich zu den früheren Terminen sehr stark abgenommen, dagegen ist im Grenzgebiet, nach außen von ihr, noch der alte Fettreichtum festzustellen.

In dem 12 Tage nach der Implantation untersuchten Leberstückchen enthalten die leicht vermehrten Zellen der Serosa, die es überzieht, viele feinste Fetttröpfchen; die an die Serosa angrenzenden Leberzellen sind eben-

falls fetthaltig, wobei es wegen des starken Zerfalls nicht mehr sicher zu entscheiden ist, wieviel davon den Leberzellen angehört, wieviel zwischen ihnen in den Kapillaren liegt. In dem Abstand von der Peripherie und in der Breite, die auf früheren Stadien der Leukocytenzone zukommt, ist ein scharf begrenzter Streifen stärkeren, grobtropfigen Fettgehaltes vorhanden, während das Innere fettfrei ist.

Das Stück ist eingebettet in das Netz; dessen Fettgehalt ist fast ganz geschwunden, doch sind die früheren Fettgewebsträubchen noch zu erkennen als Läppchen lockeren Bindegewebes mit ausschließlich spindlichen Zellen, die den feinen Fasern anliegen.

Konnte man hier die Leukocytenzone aus den angegebenen Merkmalen erschließen, so war sie noch wahrzunehmen an einem anderen Leberstückchen, das ebenfalls 12 Tage im Abdomen geweilt hatte; wie früher liegt das Fett sehr reichlich in den Kapillaren zwischen den Chromatinkörnchen, aber auch in den Leberzellen der Zone in bis kerngroßen Tropfen.

b) Niere.

Wenn wir nun das implantierte frische Nierengewebe besprechen, so können wir uns im Hinblick auf das Verhalten der Leber kürzer fassen Wir vergleichen dabei schon Leber- und Nierenstückchen.

Am 3. Tage ist eine Leukocytenzone in der Tiefe und Breite wie in der Leber ausgebildet. Der Fettgehalt ist zwar auch sehr stark, doch geringer als bei der Leber, und zwar, weil die Nierenepithelzellen weniger Fett enthalten, als die der Leber.

Für die folgenden Termine ist vorauszuschicken, daß das Nierengewebe zwar kernlos wird, aber in seiner Form sich weit besser hält, als das Lebergewebe. Es ist das schon makroskopisch stark aufgefallen: das Leberstückchen ist weich, fast zerfließlich und wird erst durch Fixierung, d. h. Fällung, hart, das Nierengewebe bewahrt seine Konsistenz.

Demgemäß ist die Bindegewebshyperplasie am Nierenstückchen beträchtlicher als am Leberstückchen, — jenes stellt einen dauerhafteren und stärkeren mechanischen Reiz auf die Gefäßnerven des Peritonaeum dar.

So sehen wir denn, was bei der Leber ganz vermißt wird, nach 6 Tagen Bindegewebe und Kapillaren zwischen die in weiten Abständen liegenden Kanälchen eingedrungen; es reicht im Schnitt 10 Kanälchen tief und dann beginnt eine 3 Kanälchen breite Leukocytenzone, scharf begrenzt gegen das Centrum, stark fetthaltig.

Von den in das Bindegewebe eingeschlossenen Kanälchen sind wenige sehr stark fetthaltig, die Tropfen sind bis kerngroß: das Centrum des Stückes ist wieder fettfrei.

Nach 9 Tagen hat das Fett an den ebengenannten Orten stark abgenommen, so namentlich auch in der Leukocytenzone, die schon größtenteils verschwunden ist.

Nach 12 Tagen ist das Nierenstückchen von Streifen Bindegewebes mit Kapillaren durchzogen, sehr viel Nierengewebe ist verschwunden, des-

gleichen die Leukocytenzone: vereinzelte, ins vermehrte Bindegewebe eingeschlossene Kanälchen enthalten noch Fett.

Zum Verständnis der an den implantierten Leber- und Nierenstückchen festgestellten Befunde dürfen wir auf unsere Bemerkungen zum Fettgehalt des menschlichen weißen Niereninfarkts verweisen; wir fassen die Herkunft des Fettes ganz ebenso auf. An neuer, erst durch den Tierversuch gewonnener Einsicht nennen wir die Tatsache, daß unter sonst gleichen Bedingungen die Leberzelle mehr Fett in sich aufsammelt, als die Nierenepithelzelle: hier stoßen wir zum ersten Mal deutlich auf Unterschiede im Verhalten von Körperzellen. Ohne Zweifel gehen sie im letzten Grunde auf die normaler Weise vorhandenen Differenzen im Chemismus der Leber und Niere zurück. So gewiß es also nach unseren Untersuchungen ist, daß dem Fettansatz rasche Durchströmung ungünstig, langsame günstig ist, — zwei Gegensätze, die im normalen Kreislauf der Niere und der Leber verwirklicht sind, — so sicher kommen gleichzeitig chemische Unterschiede in Betracht: die Leberzelle enthält mehr oder stärker wirksame Faktoren, auf denen das Zustandekommen der Fettsynthese beruht, als die Nierenzelle.

Schon die Untersuchung des vom Menschen stammenden Materials hatte gelegentlich bei uns den Gedanken wach werden lassen, daß die Fettsynthese auch im Protoplasma, dessen Zerfall mehr oder weniger weit vorgeschritten ist, möglich sein müsse. Ferner war aus den Tierversuchen von Langemak zu schließen, daß im Laufe von Tagen der Fettgehalt in der Leukocytenzone des Niereninfarkts ansteigt, trotzdem ohne Zweifel die Zellen, im nicht mit Blut durchströmten Gebiet gelegen, sehr bald die schwersten Zerfallsveränderungen aufweisen.

Unsere dritte Versuchsreihe soll über diese Frage Aufklärung bringen.

Es wurden Nieren von Kaninchen exstirpiert, 24 Stunden aufgehoben bei einer Temperatur von + 3—4° C, und dann in die Bauchhöhle von Kaninchen implantiert. Die Stücke wiesen keine Spur von Fäulnis auf.

Nach sicheren Experimenten am Tier erfahren Epithelzellen der Niere und Leber, die auch nur einige Stunden der Blutzufuhr beraubt worden sind, so starke Veränderungen, daß sie

auch nach Wiederherstellung einer Circulation lediglich ihre rasche Auflösung vollenden. Die Stücke in unseren Versuchen waren nach Verpflanzung in die Bauchhöhle unter Verhältnissen durch die die Auflösung verlangsamt erfolgt.

Nach 1 Tage hat sich unter Verlust der Kernfärbung eine sehr unvollständige Leukocytenzone ausgebildet, im Abstand von 5—7 Kanälchenbreiten von der Oberfläche, ungefähr halb so breit wie dieser Abstand. Von den nach außen von dieser Zone gelegenen Kanälchen enthält die Mehrzahl sehr zahlreiche, bis kerngroße Fetttropfen im Epithel; von den in der Zone gelegenen dagegen nur wenige etwas Fett, wie denn auch die Leukocyten selbst nur eine geringe Menge enthalten. Die geraden Kanälchen sind vor den gewundenen bevorzugt.

Bei einem zweiten Tier von 1½ Tagen hat sich das Nierenstück in die Leberwunde gelegt, die durch Excision eines gleichzeitig zur Implantation verwandelten Leberstückchens entstanden war. Inbezug auf Leukocytenzone und Fett besteht keine nennenswerte Abweichung. Wo Fibrin und Blut infolge des Blutes Leber- und Nierengewebe trennen, ist weder eine Leukocytenzone, noch Fettgehalt zustandegekommen.

Nach 3 Tagen enthalten die nach außen von einer Leukocytenzone und die in einer solchen gelegenen Kanälchen sehr reichliches Fett; im Unterschied von den früheren Tieren sind jetzt auch die Leukocyten äußerst fettreich geworden.

Nach 6 Tagen ist die Auflösung der Leukocytenzone und der Kanälchen so weit vorgeschritten, daß die Lage des Fettes nur an wenigen Orten noch sicher bestimmt werden kann; an solchen sind die Fetttropfen zahlreicher und größer, als beim vorigen Tier, bei einer Lage am gleichen Ort.

Weiter sind die Versuche nicht fortgesetzt worden. Es geht aus ihnen klar hervor, daß Zellen, die 24 Stunden außerhalb des Organismus zugebracht haben, in einen Tierkörper verpflanzt, die aus diesem ihm zugeführten Fettkomponenten zu Fett aufbauen können.

Der an menschlichem und tierischem Material gewonnene Inhalt unserer eigenen, der Hesterschen und der von diesem Autor namhaft gemachten Untersuchungen läßt sich etwa so zusammenfassen:

Protoplasma besitzt die Fähigkeit der Fettsynthese; unter normalen Verhältnissen enthält es an bestimmten Orten regelmäßig, an anderen Orten in wechselndem Maße Fett. Dieses schwindet, wenn es von vermehrtem Blut und Lymphe durchströmt wird, in derselben Weise, wie wenn in implantiertes Fett-

gewebe von außen Transsudat eindringt. Die aus solchen Gebieten des Fettschwundes stammende, an Spaltungsprodukten reiche Lymphe kann Zellen durchtränken und so Fett vorübergehend von neuem entstehen lassen.

So wie vorhandenes Fett schwindet bei vermehrter Durchströmung, so lagert es sich auch nicht an in hyperämisch-hyperplastischem Gewebe. Kommt es aber in diesem, an der Oberfläche oder im Innern durch Nachlassen und Aufhören der Circulation zum Zerfall, so entsteht aus dem, aus dem Gebiet der Hyperämie und Hyperplasie eindringenden Transsudat Fett durch Synthese. Auch in einem von der Circulation lange Zeit abgeschlossenen, selbst außerhalb des Körpers aufbewahrt gewesenen Gewebe kann sich die Synthese vollziehen, sofern nur Transsudat eindringt und es durchtränkt.

Der Zusammenhang zwischen Fettgehalt und Zerfall ist also so aufzufassen, daß die Circulationsstörung beiden übergeordnet ist.

Wie wir vom normalen Fettstoffwechsel Grund haben, es anzunehmen, so beherrscht auch den abnormen die Beziehung zwischen Blut und Protoplasma; den Nachdruck einseitig auf die Zelle zu legen, liegt keine Veranlassung vor.

Vorstehende Arbeit ist auf Anregung meines hochverehrten Lehrers, Herrn Privatdozenten Dr. Ricker, entstanden, dem ich für seine Unterstützung meinen herzlichen Dank ausspreche.

Lebenslauf

Ich, Friedrich Ludwig Johann Hagemeister, evangelisch-lutherischer Konfession, wurde am 18. August 1878 zu Groß-Bölkow geboren. Von Ostern 1888 an besuchte ich das Gymnasium zu Doberau, das ich Ostern 1898 mit dem Maturitätszeugnis verließ. Sodann bezog ich die Universität Rostock, um Medizin zu studieren. Im März 1900 bestand ich hier die ärztliche Vorprüfung; im Sommersemester 1901 studierte ich in Kiel, kam dann wieder nach Rostock zurück und bestand hier am 22. Januar 1903 das ärztliche Staatsexamen. Zur Zeit bin ich Assistent an der chirurgischen Privatklinik des Herrn Dr. Borck in Rostock.